

# 基于网络药理学探讨车前子-龙胆草治疗湿疹的作用机制

吕佳璐<sup>1</sup>, 刘彬<sup>2</sup>

(1. 辽宁中医药大学, 辽宁 沈阳 110847; 2. 辽宁中医药大学附属医院, 辽宁 沈阳 110032)

**摘要:**目的 通过网络药理学探究车前子-龙胆草对湿疹治疗的作用机制。方法 运用中药系统药理学数据库与分析平台(TCMSP)对车前子和龙胆草进行检索,得到活性化合物及对应靶点,应用UniProt数据库转换为对应基因名,通过GeneCards和TTD两个数据库整合去重得到湿疹疾病靶点。用Cytoscape 3.9.1构建“车前子-龙胆草-活性成分-作用靶点”网络图,通过Venny 2.1.0得到车前子-龙胆草与湿疹的交集靶点。运用STRING数据库构建蛋白质相互作用网络,借助DAVID数据库进行分析,从而获取基因本体论(gene ontology, GO)功能阐释以及京都基因与基因组百科全书(Kyoto encyclopedia of genes and genomes, KEGG)通路的富集研究成果。利用AutoDock 1.5.6软件进行分子对接分析。结果 研究得到车前子-龙胆草主要通过山柰酚、龙胆素、槲皮素等7个有效成分发挥治疗湿疹的作用。GO富集分析显示:生物过程主要涉及对外源刺激的响应、对细菌分子的响应、对脂多糖的反应、芳香烃受体途径、糖尿病并发症中高级糖基化终末产物-高级糖基化终产物受体(advanced glycation end products-receptor advanced glycation end products, AGE-RAGE)信号通路、细胞对氮化合物的反应和炎症相关反应等。KEGG通路分析结果主要为糖尿病并发症中的AGE-RAGE信号通路、脂质与动脉粥样硬化相关通路、化学致癌-受体激活、TNF信号通路、化学致癌作用、利什曼病、细胞色素P450对外源性物质的代谢及肺结核等。在对接结果里,龙胆根黄素(Gentisin)和肿瘤坏死因子的结合得分在所有组合中是最高的,达到-8.0 kcal/mol亲和力最好。药对主要活性成分与核心靶点蛋白有良好的结合活性。结论 车前子-龙胆草可通过山柰酚、龙胆素、槲皮素等多种有效活性成分、多靶点、多通路达到治疗湿疹的作用。

**关键词:**湿疹;车前子;龙胆草;网络药理学;分子对接

中图分类号:R285.5;R758.23

文献标志码:A

文章编号:2097-5031(2025)02-0028-08

**作者简介:**吕佳璐(1999-),女,辽宁瓦房店人,硕士在读,研究方向:中医外科皮肤病。

**通讯作者:**刘彬(1973-),女,辽宁盖州人,主任医师,硕士,研究方向:中医外科皮肤病。E-mail: 879497771@qq.com。

**引用格式:**吕佳璐,刘彬. 基于网络药理学探讨车前子-龙胆草治疗湿疹的作用机制[J]. 中西医结合慢性病杂志, 2025, 2(2): 28-35.

## 参考文献

- [1] 范恩芳,潘琼,刘木松,等.133例失眠症患者的中医体质调查分析[J]. 中医药信息, 2016, 33(1): 98-100.
- [2] 孙洪生,严季澜.《内经》不寐病证探讨[J]. 浙江中医杂志, 2004, 39(7): 277-279.
- [3] 杨静,胡梦云,戴文斌,等.基于数据挖掘探讨中医药治疗心脾两虚型失眠用药规律[J]. 内蒙古中医药, 2023, 42(11): 115-118.
- [4] 彭慕斌. 古典医籍中的“官”[J]. 中华中医药学刊, 1990, 17(1): 27-27.
- [5] 曹庭栋. 老老恒言:白话点评珍藏版[M]. 北京:科学技术文献出版社, 2013.
- [6] 唐宗海. 血证论[M]. 魏武英,李佳,整理. 上海:上海第二军医大学出版社, 2005.
- [7] 于玫,张仲景脾胃观思想六经辨证浅析[J]. 环球中医药, 2021, 14(8): 1446-1448.
- [8] 王洁,许洁睿. 中医药治疗失眠研究进展[J]. 中医学报, 2010, 25(3): 563-564.
- [9] 林珮琴. 类证治裁[M]. 太原:山西科学技术出版社, 2010: 55.
- [10] 叶晓滨. 归脾丸的药理作用和临床应用研究进展[J]. 光明中医, 2021, 36(3): 493-494.
- [11] 张楚洁,刘慧萍,杨璐瑜,等. 归脾汤有效成分与现代药理学的关联性[J]. 中成药, 2020, 42(6): 1553-1558.
- [12] 冯慧敏,李玥,罗旭东,等. 当归化学成分和药理作用研究进展及质量标志物的预测分析[J]. 中华中医药学刊, 2022, 40(4): 159-166.
- [13] 程玥,丁泽贤,张越,等. 茯苓多糖及其衍生物的化学结构与药理作用研究进展[J]. 中国中药杂志, 2020, 45(18): 4332-4340.
- [14] 孙燕. 酸枣仁生物碱和皂苷部位配伍指纹图谱及解郁安神作用机制的研究[D]. 天津:天津医科大学, 2014.
- [15] 张舜波,王平,田代志,等. 酸枣仁总皂苷对失眠老年大鼠脑氨基酸类神经递质及受体表达的影响[J]. 中国实验方剂学杂志, 2014, 20(4): 124-127.
- [16] 祝凌丽,王娟,陈慧芳. 酸枣仁中不同单体组合对小鼠睡眠的影响及其机制[J]. 中国新药杂志, 2019, 28(22): 2761-2768.
- [17] 廖丹琼,储利胜,张建平,等. 酸枣仁中斯皮诺素对睡眠剥夺大鼠下丘脑MCH、Orexin-A表达的影响[J]. 中成药, 2019, 41(4): 907-910.
- [18] 王慧,罗坤,赵云华. 酸枣仁汤对失眠大鼠中脑中缝背核Bel-2及脑源性神经营养因子mRNA的影响[J]. 时珍国医国药, 2013, 24(8): 1898-1900.
- [19] 李旭,和建政,陈彻,等. 酸枣仁镇静催眠活性成分及药理作用研究进展[J]. 中华中医药学刊, 2022, 40(2): 23-31.
- [20] 翟旭峰,肖小春,娄勇军,等. 生酸枣仁及其炮制品镇静催眠作用及对失眠大鼠脑电图的影响[J]. 中药药理与临床, 2015, 31(6): 94-97.

## Exploring the Mechanism of Action of Plantago Asiatica Gentiana in Treating Eczema Based on Network Pharmacology

LYU Jialu<sup>1</sup>, LIU Bin<sup>2</sup>

(1. Liaoning University of Traditional Chinese Medicine, Shenyang 110847, Liaoning, China; 2. Affiliated Hospital of Liaoning University of Traditional Chinese Medicine, Shenyang 110032, Liaoning, China)

**Abstract:** *Objective* To explore the therapeutic mechanism of Plantago asiatica Gentiana on eczema through network pharmacology. *Methods* The Traditional Chinese Medicine Systems Pharmacology Database and Analysis Platform (TCMSP) was used to search for active compounds and corresponding targets in Plantago asiatica and Gentiana scabra. Uni Prot was used to convert them into corresponding gene names, and the eczema disease targets were obtained by integrating Gene Cards and TTD databases. Construct a network diagram of "Plantago asiatica gentian herb active ingredient target" using Cytoscape 3.9.1, and obtain the intersection targets of Plantago asiatica gentian herb and eczema using Venny 2.1.0. Constructing protein interaction networks using STRING database and analyzing them using DAVID database to obtain gene ontology (GO) functional interpretation and enriched research results on Kyoto Encyclopedia of Genes and Genomes (KEGG) pathways. Perform molecular docking analysis using AutoDock 1.5.6 software. *Results* The study found that Plantago asiatica Gentiana mainly exerts its therapeutic effect on eczema through seven active ingredients, including kaempferol, gentian, and quercetin. GO and KEGG enrichment analysis shows that biological processes mainly involve the response to exogenous stimuli, the response to bacterial molecules, the response to lipopolysaccharide, the cell response to organic nitrogen compounds, the aromatic hydrocarbon receptor pathway, the advanced glycation end products receptor (AGE-RAGE) signal pathway, the cell response to nitrogen compounds, the interleukin-26 signal, the response to tumor necrosis factor, Netrin UNC5B signal, etc. The signal pathways mainly include AGE-RAGE signal pathway, toxoplasmosis, lipid and atherosclerosis, fluid shear stress and atherosclerosis, chemical carcinogenesis receptor activation, TNF signal pathway, chemical carcinogenesis DNA adduct, leishmaniasis, cytochrome P450 metabolism of exogenous substances, pulmonary tuberculosis, etc. in the complications of diabetes. In the docking results, Gentisin had the highest binding score with tumor necrosis factor among all combinations, reaching -8.0 kcal/mol (equivalent to -33.4 kJ/mol in international units), indicating the best affinity. The drug has good binding activity with the main active ingredients and core target proteins. *Conclusion* Plantago asiatica Gentiana can treat eczema through effective active ingredients such as kaempferol, gentian, and quercetin, with multiple targets and pathways.

**Keywords:** eczema; Cheqianzi; Gentiana; Network pharmacology; molecular docking

湿疹,中医称湿疮,是一种由复杂内外因素触发的炎症性皮肤病,其特点包括皮损形态多样、对称分布、伴有渗出倾向、剧烈瘙痒、病程反复且易于慢性化<sup>[1-5]</sup>。

中药广泛应用于治疗湿疹,其疗效确切,不良反应小<sup>[6-8]</sup>。龙胆泻肝汤具有清热利湿作用,是治疗湿疹湿热浸淫证的常用方剂。龙胆泻肝汤最早记载于清代医家汪昂所著《医方集解》。这剂药方的配伍十分精妙,由龙胆草、车前子、黄芩、栀子、泽泻、木通、当归、生地黄、柴胡和生甘草这10味药材按照特定比例组方而成。君药龙胆草《神农本草经》中有述,性味苦、寒,归肝、胆经,具有清热燥湿、泻肝胆火的功效<sup>[9]</sup>。龙胆草,其主要成分为龙胆苦苷,能抑制炎症介质肿瘤坏死因子- $\alpha$  (tumor necrosis factor- $\alpha$ , TNF- $\alpha$ )和白细胞介素-6 (interleukin-6, IL-6)生成的能力,并能有效遏制氧自由基的生成,从而减轻炎症反应的强度<sup>[7]</sup>。臣药车前子《神农本草经》载其性味甘、寒,归肺、肝、肾经,具有利尿通淋、渗湿止泻、明目、祛痰的功效<sup>[9]</sup>。车前子富含车前粘多糖、黄酮类化合物及其苷类、三萜类物质等多

种活性成分,广泛应用于临床治疗中,具有抗菌、抗炎、促进排尿、保护肝脏、调节血压和血脂以及延缓衰老等药理作用<sup>[7,11]</sup>。研究揭示车前子提取物能有效抑制CTP2E1的表达和活性,进而对抗其引发的氧化应激反应<sup>[7,12-13]</sup>。中药内治湿热型湿疹,龙胆草和车前子的用药频次均居前列,但其治疗湿疹的作用机理尚不明确,故对龙胆草-车前子药对进行网络药理学及分子对接研究,以为临床应用提供理论依据和数据支撑<sup>[14]</sup>。

### 1 资料与方法

#### 1.1 龙胆草-车前子活性化合物的收集和筛选

在中药系统药理学数据库与分析平台(TCMSP)中检索并收集龙胆草-车前子的活性成分,初步设定筛选的条件为口服生物利用度(oral bioavailability, OB) $\geq 30\%$ ,并且类药性(drug-likeness, DL) $\geq 0.18$ 。

#### 1.2 活性化合物靶点筛选

在TCMSP中检索获得龙胆草-车前子活性化合物的作用靶点,将其输入到蛋白质序列数据库(UniProt)中获得对应的人类基因名,同时把重复的以及没有对应人类基因名的靶点去除。

### 1.3 湿疹疾病关联靶点筛选

在GeneCards数据库中,以“eczema”作为关键词展开检索,采集与湿疹病症相关的基因信息,随后借助UniProt数据库进一步获取对应的靶点数据。运用Venny 2.1.0在线工具对这些数据进行处理,精确找出湿疹疾病靶点与其他相关靶点之间的交集部分,并绘制相应的可视化韦恩图。

### 1.4 药物-成分-靶点网络构建与分析

借助Cytoscape 3.9.0软件对上述所获成果实施可视化转化,搭建起“龙胆草-车前子-活性化合物-靶点基因”多维网络,并利用Network Analyzer开展相应分析工作。

### 1.5 蛋白质-蛋白质相互作用网络( protein-protein interaction networks, PPI) 构建

在STRING数据库中导入龙胆草、车前子与湿疹的共同靶点,设定置信度阈值为0.9,以此开展PPI分析,进而获取PPI结构图,并将不相关蛋白予以隐藏。把数据导入R语言软件,依照Count值从高到低的次序进行排列,绘制出柱状图。

### 1.6 基因本体论( gene ontology, GO) 的富集分析、京都基因与基因组百科全书( Kyoto encyclopedia of genes and genomes, KEGG) 通路的富集分析<sup>[2,15]</sup>

GO分析涵盖生物过程( biological process, BP)、分子功能( molecular function, MF) 和细胞成分( cellular component, CC) 这3个维度。以 $P < 0.01$ 作为筛选的依据,依照 $P$ 值从大到小的顺序,在各个分析结果中挑选出排名前10位的条目( 倘若条目数量不足10个,则全部进行绘制),进而绘制出柱状图与气泡图<sup>[3,5]</sup>。

### 1.7 对多种活性成分和关键靶点开展分子对接验证

在进行分子对接实验时,以PPI网络中Count值排名前3位的靶点作为受体,选取与靶点连接数量排名前3位的活性成分作为配体。首先,从RCSB数据库中下载靶点蛋白的三维晶体结构,保存为PDB格式;其次,访问Pubchem数据库,从中下载候选化合物的3D化学结构,保存为SDF格式。随后,利用OpenBabe 2.4.1软件将保存的SDF格式文件转换为PDB格式,最后应用AutodockTools 1.5.7将其进一步转换为PDBQT格式文件。

将这些靶点蛋白结构使用PyMOL软件进行预处理,去除其中的水分子、提取配体,明确对接grid box的尺寸并去除杂质。运用AutoDockTools软件对处理后的靶点蛋白结构进行加氢、加电荷操作,保存为PDBQT格式文件。完成格式转换后,运用AutoDockVina软件开展分子对接操作,完成对接后,对结果进行可视化展示。并从众多成分与靶点中筛选出结合活性表现优异的活性成分及对应的靶点。

## 2 结果

### 2.1 车前子-龙胆草药对活性成分及其靶点筛选

通过TCMSP数据库进行了详尽的检索与筛选流程,最终确定了车前子中的9种核心化学成分以及龙胆草中的10种关键化学成分。经过仔细比对并去除重复项后,成功识别出18个具有生物活性的有效成分。在此基础上,进一步将那些没有对应靶点信息的活性成分予以剔除。最终确定为9个有效活性成分。随后利用UniProt数据库进行校正处理,经过转换后确定了29个车前子-龙胆草潜在作用靶点。见表1。

表1 龙胆草-车前子主要有效活性成分基本信息

| 编号 | 摩尔编号      | 活性成分       | 中药名称    | 生物利用度/% | 类药性  |
|----|-----------|------------|---------|---------|------|
| 1  | MOL001735 | dinatin    | 车前子     | 30.97   | 0.27 |
| 2  | MOL000098 | quercetin  | 车前子     | 46.43   | 0.28 |
| 3  | MOL007819 | hypolaetin | 车前子     | 33.24   | 0.28 |
| 4  | MOL000359 | sitosterol | 车前子、龙胆草 | 36.91   | 0.75 |
| 5  | MOL001558 | sesamin    | 龙胆草     | 56.55   | 0.83 |
| 6  | MOL002322 | isovitexin | 龙胆草     | 31.29   | 0.72 |
| 7  | MOL003152 | gentisin   | 龙胆草     | 64.06   | 0.21 |
| 8  | MOL003155 | pranferin  | 龙胆草     | 52.14   | 0.28 |
| 9  | MOL000422 | kaempferol | 龙胆草     | 41.88   | 0.24 |

### 2.2 湿疹疾病靶点筛选与整合

GeneCards数据库对湿疹疾病的靶点进行收集,输入数据库搜索的疾病名称为“eczema”,通过检索获取到了湿疹所涉及的靶点信息,之后把药物所对应的靶点以及疾病发挥作用的靶点综合起来进行整合处理,最终确定了车前子-龙胆草药对在治疗湿疹方面存在的交集靶点,其数量为29个。见图1。

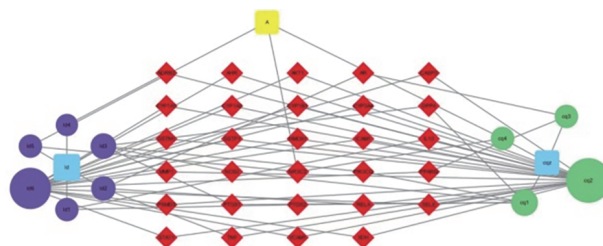


图1 车前子-龙胆草治疗湿疹作用靶点



regulator complex)、细胞皮层( cell cortex )及薄膜侧面( side of membrane )等。

MF主要包括血红素结合( heme binding )、四吡咯结合( tetrapyrrole binding )、雌激素16- $\alpha$ 羟化酶活性( estrogen 16- $\alpha$ -hydroxylase activity )、氧化还原酶活性( oxidoreductase activity )、类固醇羟化酶活性( steroid hydroxylase activity )、雌激素2-羟化酶活性( estrogen 2-hydroxylase activity )、单加氧酶活性( monooxygenase activity )、氢过氧二十碳四烯酸脱水酶活性( hydroperoxy icosatetraenoate dehydratase activity )及芳香化酶活性( aromatase activity )等。

KEGG富集分析总共获取了81条信号通路。按照基因数量从高到低的顺序排列后,挑选出排名靠前的10条来开展KEGG通路分析。见图6。

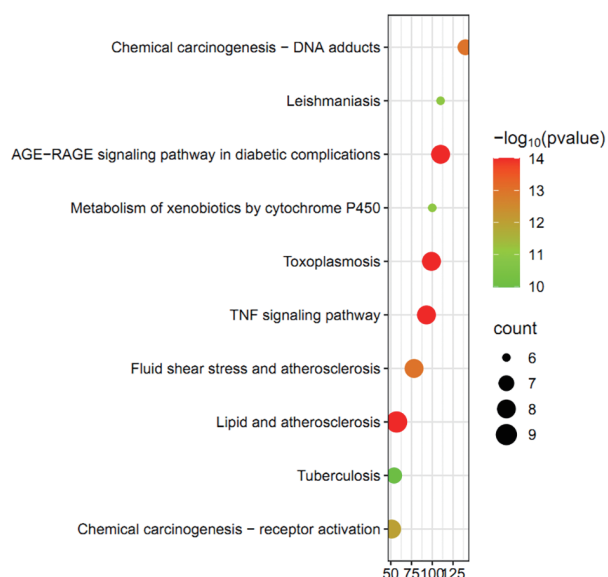


图6 车前子-龙胆草治疗湿疹的KEGG分析

通路主要包括糖尿病并发症中的AGE-RAGE信号通路( AGE-RAGE signaling pathway in diabetic complications )、弓形虫病( toxoplasmosis )、TNF信号通路( TNF signaling pathway )、化学致癌作用-DNA加合物( chemical carcinogenesis-DNA adducts )、流体剪切应力与动脉粥样硬化( Fluid shear stress and atherosclerosis )、化学致癌-受体激活( chemical carcinogenesis-receptor activation )、利什曼病( leishmaniasis )、脂质与动脉粥样硬化( lipid and atherosclerosis )、细胞色素P450对外源性物质的代谢( metabolism of xenobiotics by cytochrome P450 )及肺结核( tuberculosis )等。

## 2.6 分子对接验证

挑选出靶点连接数量位居前3位的主要化学成分,即山柰酚( kaempferol )、龙胆素( gentisin )以及槲

皮素( quercetin ),使其分别与Count值排名前3的核心靶点基因TNF、CYP1A1、CYP1A2开展分子对接相关操作后,最终顺利得到了9组受体配对。根据国际通用标准:结合能 $<-4.25$  kcal/mol表示配体与靶点之间具有基本结合活性;结合能 $<-5.0$  kcal/mol表示配体与靶点之间具有良好结合活性;结合能 $<-7.0$  kcal/mol表示配体与靶点之间具有强效结合活性。见表2。

表2 主要活性成分与核心靶点的结合能 单位: kcal/mol

| 活性成分       | TNF  | CYP1A1 | CYP1A2 |
|------------|------|--------|--------|
| kaempferol | -6.8 | -7.8   | -6.8   |
| gentisin   | -8.0 | -7.7   | -6.6   |
| quercetin  | -7.3 | -7.8   | -6.2   |

在对9组受体-配体进行对接分析后,得到的结合能数据均在 $-5.0$  kcal/mol这一数值之下,尤为突出的是,其中5组的结合能数值更是低至 $-7.0$  kcal/mol的水平。对接得分最低的组合是quercetin-CYP1A2,得分为 $-6.2$  kcal/mol;而对接得分最高的组合是gentisin-TNF,分值高达 $-8.0$  kcal/mol。可以看出,经筛选得出的潜在主要化合物与核心基因靶点之间表现出了优异的结合活性。这些分子对接的成果,能够为后续有关中药及其成分的实验筛选和设计工作提供重要参考。见图7。

## 3 讨论

湿疹是临床常见病、多发病,其病程长、易反复、治疗难度大,加之红疹、瘙痒、水肿、水疱、渗出等临床表现,严重影响患者的生活质量,甚至诱发抑郁焦虑情绪等心理障碍<sup>[16]</sup>。湿疹的发病率可高达3%~5%,而在儿童群体中更是上升至10%~20%。鉴于湿疹的确切病因尚未完全阐明,治疗工作面临一定挑战,尤其是在药物治疗过程中,病情容易出现反复。

从现代医学的视角来看,湿疹的产生是机体自身因素与外界因素共同作用的结果。湿疹的发病机制较为复杂,通常和变态反应通路存在关联。在湿疹的治疗中,西医普遍运用口服抗组胺类药物和皮质类固醇制剂等,虽然有疗效,但是不良反应不容忽视。

在中医学中,湿疹的基本病机为湿热内蕴,复感风邪,故治疗首当清利湿热法。龙胆草、车前子作为治疗湿疹湿热浸淫证的常用方剂龙胆泻肝汤中的核心药物,在湿热型湿疹治疗中具有重要地位。中药龙胆来源于龙胆科龙胆属植物条叶龙胆( *Gentiana manshurica Kitag* )、三花龙胆( *Gentiana triflora Pall* )、龙胆( *Triumph Gentian* )或滇龙胆( *Gentiana Rigescens* )的干燥根和根茎,性味苦、寒,

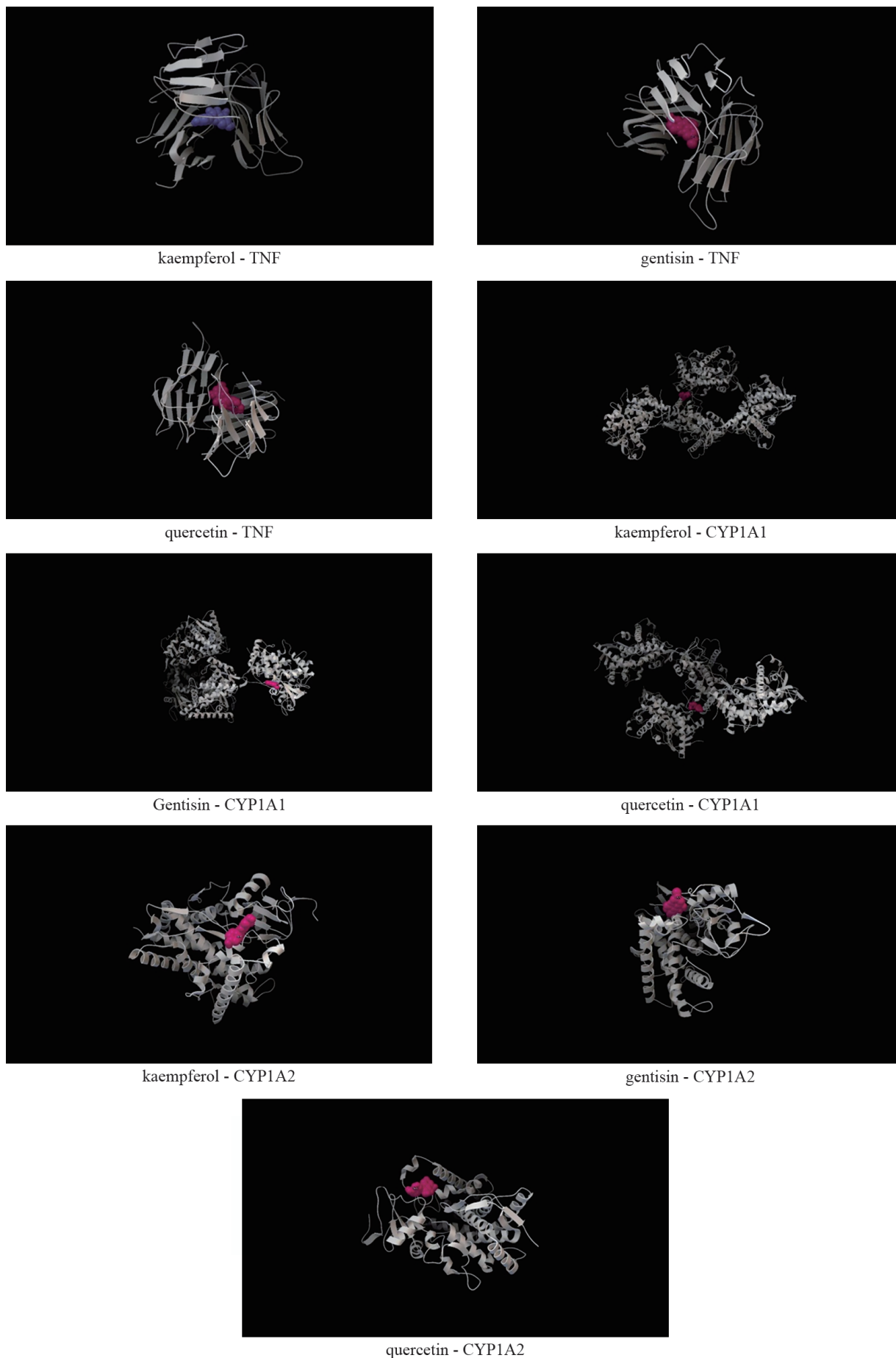


图7 主要活性成分与核心靶点对接图

归肝、胆经,具有清热燥湿、泻肝胆火的功效<sup>[17]</sup>。它的主要有效成分包括环烯醚萜类、三萜类、黄酮类等化学成分,这些成分赋予了龙胆抗炎镇痛、抗氧化、抗肿瘤、保肝、调节胃肠功能、调节神经系统等功效<sup>[18-19]</sup>。车前子分布广泛,是十分常见的中药,性味甘、寒,归肺、肝、肾经,具有利尿通淋、渗湿止泻、明目、祛痰的功效。目前,国内外的研究已从车前子中鉴定出包括黄酮类、苯乙醇苷类、多糖、环烯醚萜类、脂肪油以及生物碱等在内的多种化学组分<sup>[13,20]</sup>。其具有抗炎、利尿、降血脂血糖、降血压、降血尿酸、抗氧化、免疫调节、保护肾脏、促排便、抗癌等作用<sup>[21]</sup>。龙胆草,清热燥湿,泻肝胆火;车前子,清热利尿通淋,与龙胆草合用,有助龙胆草清利湿热之功。

本研究结果可知车前子-龙胆草药对主要通过山柰酚(kaempferol)、龙胆素(gentisin)、槲皮素(quercetin)等来发挥作用。槲皮素的抗过敏主要作用体现在抑制脱颗粒过程上,特别是对肥大细胞和嗜碱性粒细胞释放组胺的抑制<sup>[22-23]</sup>。这种抑制作用可能涉及两种机制:其一为对过敏原-IgE复合物的形成过程进行干扰;其二则是干扰该复合物与肥大细胞、嗜碱性粒细胞表面的FcεRI受体的结合过程。此外,过往研究显示槲皮素在抑制皮肤瘙痒和潮红反应方面成果斐然,能有效减轻湿疹患者的瘙痒症状<sup>[24]</sup>。山柰酚作为类黄酮苷元,是广泛分布于植物内、具备多种生物活性的成分<sup>[25]</sup>。它能够通过抑制肥大细胞脱颗粒,从而实现抗过敏的功效。龙胆素目前研究较少,主要作用于酪氨酸氧化酶、酪氨酸氧化酶、丝裂原激活蛋白激酶14以及Toll样受体2,可能为未来新的重点研究对象。

本研究PPI网络表明髓样细胞白血病1蛋白(myeloid cell leukemia-1, MCL1)、蛋白激酶B(protein kinase B, Akt1)、热休克蛋白90α型1(heat shock protein 90 alpha family class a member 1, HSP90AA1)等是车前-龙胆治疗湿疹的关键靶点。Akt主要存在于内皮细胞,参与细胞增殖、生长、代谢,与血管新形态的形成和完善密切相关, Akt1缺失可显著抑制微血管通透性,减缓白细胞聚集速度,降低过敏反应<sup>[26-27]</sup>。CYP1A2属于细胞色素P450单加氧酶,它在脂肪酸、类固醇激素和维生素等多种内源性物质的代谢环节中起到重要作用<sup>[28-29]</sup>。MCL1是一种抗凋亡蛋白,在人类癌症中常常呈现上调表达的情况,被看作是癌症治疗的关键靶点<sup>[30]</sup>。据文献报道MCL1能够通过抑制线粒体介导的凋亡

途径,致使细胞产生对凋亡的抵抗<sup>[31-32]</sup>。

GO与KEGG富集分析结果显示靶点基因主要富集在对外源性刺激的反应(response to xenobiotic stimulus)、对细菌来源分子的反应(response to molecule of bacterial origin)、对脂多糖的反应(response to lipopolysaccharide)等生物过程以及流体剪切应力与动脉粥样硬化(fluid shear stress and atherosclerosis)、弓形虫病(toxoplasmosis)、脂质与动脉粥样硬化(lipid and atherosclerosis)、糖尿病并发症中的AGE-RAGE信号通路(AGE-RAGE signaling pathway in diabetic complications)、化学致癌作用-DNA加合物(chemical carcinogenesis-DNA adducts)、TNF信号通路(TNF signaling pathway)、化学致癌-受体激活(chemical carcinogenesis-receptor activation)、利什曼病(leishmaniasis)、细胞色素P450对外源性物质的代谢(metabolism of xenobiotics by cytochrome P450)、肺结核(tuberculosis)等。AGE-RAGE信号通路上调单核细胞趋化蛋白-1表达,促进单核细胞浸润和迁移,增加血管通透性<sup>[33]</sup>。在湿疹发病过程中, TNF-α水平通常会升高。TNF-α可以激活多种免疫细胞,包括树突状细胞(dendritic cell, DCs)。激活后的DCs能够摄取和处理抗原,并将抗原信息呈递给T淋巴细胞,启动适应性免疫反应。活化的T细胞会产生多种炎症介质,如干扰素-γ(interferon gamma, IFN-γ)和白细胞介素-4(interleukin-4, IL-4)等。IFN-γ可以进一步增强巨噬细胞的活性,使其释放更多的炎症介质;IL-4则主要诱导B细胞产生IgE抗体。IgE抗体与肥大细胞和嗜碱性粒细胞表面的Fc受体结合,当再次接触过敏原时,会触发这些细胞脱颗粒,释放组胺、白三烯等炎症介质,导致皮肤出现瘙痒、红斑、丘疹等湿疹典型症状<sup>[34]</sup>。在免疫细胞(如T淋巴细胞和B淋巴细胞)中形成的DNA加合物可能影响细胞的信号转导和基因表达。对于T淋巴细胞来说, DNA加合物可能干扰T细胞受体信号通路,导致T细胞的活化、增殖和分化异常。这可能进一步加剧免疫失衡,使湿疹的炎症反应更加严重。在B淋巴细胞中, DNA加合物可能影响抗体的产生过程,改变IgE等抗体的产生量和亲和力,从而影响湿疹的免疫病理过程<sup>[35]</sup>。

分子对接结果显示,在这9组受体-配体的对接结果中,所有组合的结合能均低于-5.0 kcal/mol,尤为值得注意的是,其中5组的结合能更是显著地低于-7.0 kcal/mol。对接得分最低的是quercetin-

CYP1A2,分值为-6.2 kcal/mol,对接得分最高的组合为gentisin-TNF,其分值达到-8.0 kcal/mol。这种情况表明核心成分和核心蛋白之间存在结合作用,通过激活或抑制核心蛋白相关通路,达成发挥作用的效果,最终实现对湿疹的治疗效果。

综上所述,本研究对龙胆-车前子药对治疗湿疹的活性成分与核心靶点的作用机制、核心靶点的功能及其涉及的相关信号通路进行了初步探索,采用分子对接方法为化合物与靶点之间存在结合活性提供了验证依据,从而揭示了龙胆草-车前子药对通过山柰酚、龙胆素、槲皮素等多成分、多靶点、多通路达到治疗湿疹的作用,以期为临床进一步应用和更深入研究奠定基础。

#### 参考文献

- [1] 杨金凤,薛静波,陶艳艳,等.通过网络药理学和动物实验探讨苦黄颗粒治疗非酒精性脂肪性肝病的作用机制[J].中西医结合肝病杂志,2022,32(1):58-62.
- [2] 王瑞敏,刘毅,李菲,等.基于数据挖掘和网络药理学探讨中药治疗失眠障碍伴抑郁、焦虑的分机制[J].中西医结合心脑血管病杂志,2022,20(12):2146-2155.
- [3] 郝秀华,张莉,赵丽颖,等.基于网络药理学和分子对接技术探讨生脉散治疗糖尿病的作用机制[J].特产研究,2023,45(6):70-79.
- [4] 张心慈,王凤荣.基于网络药理学及分子对接研究石菖蒲-郁金药对治疗冠心病合并焦虑/抑的作用机制[J].中西医结合心脑血管病杂志,2022,20(22):4075-4082.
- [5] 李艳,巴文强,李多聪.基于网络药理学探讨酸枣仁汤抗抑郁的作用机制[J].中国中医药现代远程教育,2023,21(14):54-57.
- [6] 封健健.犬用加减异功散颗粒质量标准初探及其网络药理学分析[D].太原:山西农业大学,2022.
- [7] 覃莹莹.龙胆泻肝汤对重症患者肝胆湿热证肝损伤的临床研究及作用机制探讨[D].南京:南京中医药大学,2024.
- [8] 蔡国林.穴位自血疗法联合除湿胃苓汤加减方治疗脾虚湿蕴型湿疹的临床疗效观察[D].广州:广州中医药大学,2022.
- [9] 柳长华.神农本草经[M].北京:北京科学技术出版社,2015.
- [10] 徐关丽,陈露露,蔡江辉,等.龙胆苦苷对脓毒症小鼠急性肝损伤的保护作用[J].激光杂志,2013,34(1):96-97.
- [11] 王歌.车前草化学成分与药理作用的研究[J].黑龙江医药,2014,27(4):864-865.
- [12] 代国年,王桂荣,王萌,等.车前子提取物抑制扑热息痛诱导小鼠肝损伤的作用研究[J].西北农林科技大学学报(自然科学版),2020,48(7):27-36.
- [13] 冯亚龙.车前子拮抗芳烃受体介导的肾纤维化物质基础及作用机制研究[D].西安:西北大学,2019.
- [14] 周杨晶,周文瑞.基于数据挖掘分析周文瑞治疗小儿湿疹的中医证型与用药规律[J].中国民间疗法,2024,32(17):52-55.
- [15] 肖战说,邹建华,林建国,等.基于网络药理学与分子对接探讨土茯苓治疗银屑病的作用机制[J].世界中医药,2022,17(5):658-663,670.
- [16] 薛锦,左铮云,陈丽华.中药治疗湿疹的研究进展[J].江西中医药大学学报,2024,36(4):123-127.
- [17] 杨书美.滇龙胆指纹图谱的研究[D].哈尔滨:哈尔滨商业大学,2015.
- [18] 宋万志.中国龙胆科药用植物概况[J].中药通报,1986,11(11):3-7.
- [19] 叶繁庆,孙雨颀,范春雨,等.龙胆化学成分、生物活性及临床应用研究进展[J].中草药,2023,54(19):6497-6510.
- [20] 徐硕,徐文峰,梁晓丽,等.车前子的化学成分及生物活性研究进展[J].西北药学杂志,2019,34(4):567-570.
- [21] 卢美琪,徐万爱,于欢.车前子的炮制历史沿革、化学成分及药理作用研究进展[J].中国中药,2024,49(16):4372-4386.
- [22] 刘静翔.基于临床类文献探究中医治疗湿疹的数据挖掘及网络药理学研究[D].北京:中国中医科学院,2021.
- [23] SINGH A, HOLVOET S, MERCENIER A. Dietary polyphenols in the prevention and treatment of allergic diseases [J]. Clin Exp Allergy, 2011, 41(10): 1346-1359.
- [24] PAPALIODIS D, BOUCHER W, KEMPURAJ D, et al. The flavonoid luteolin inhibits niacin-induced flush [J]. Br J Pharmacology, 2008, 153(7): 1382-1387.
- [25] YAMASHITA S, YOKOYAMA Y, HASHIMOTO T, et al. A novel in vitro co-culture modomprised of Caco-2/RBL-2H3 cells to evaluate anti-allergic effects of food factors throuthe intestine [J]. J Immunol Methods, 2016, 435(4): 1-6.
- [26] 邓冰冰,刘彬.基于网络药理学及分子对接技术探讨黄芩内治湿疹的作用机制[J].山西中医,2024,40(5):61-64.
- [27] DI L A, FERNÁNDEZ H C, CIRINO G, et al. Akt1 is critical for acute inflammation and histamine-mediated vascular leakage [J]. Proc Natl Acad Sci USA, 2009, 106(34): 14552-14557.
- [28] 王福平,张蕾,吕健,等.基于Meta分析与整合生物信息学探究黄葵胶囊治疗慢性肾脏病有效性、安全性及其机制[J].中国中药杂志,2023,48(16):4493-4507.
- [29] 陈毓龙,翟优,王晓艳,等.基于代谢组学结合生物信息学探讨热毒宁注射液与青霉素注射液联用致类过敏反应的潜在致敏原及作用机制[J].药学报,2024,59(2):382-394.
- [30] SHIMIZU K, GI M, SUZUKI S, et al. Interplay between protein acetylation and ubiquitination controls MCL1 protein stability [J]. Cell Rep, 2021, 37(6): 109988.
- [31] JOUNG J, KIRCHGATTERER P C, SINGH A, et al. CRISPR activation screen identifies BCL-2 proteins and B3GNT2 as drivers of cancer resistance to T cell-mediated cytotoxicity [J]. Nat Commun, 2022, 13(1): 1606.
- [32] 黄蓉,刘凯,郝敬全,等.青藤碱通过调控SPHK2/MCL1通路诱导线粒体依赖性细胞凋亡改性淋巴细胞白血病[J].西部医学,2024,36(10):1419-1426.
- [33] PANG R Y, GUAN M P, ZHENG Z J, et al. Effects of metformin on apoptosis induced by aced glycation end-products and expressions of caspase-3, Bax and Bel-2 in human dermbroblasts in vitro [J]. J South Med Univ, 2015, 35(6): 898-902.
- [34] WANG S, WANG Y, HAN B, et al. Huanglian ointment alleviates ecze by maintaining the balance of c-Jun and JunB and inhibiting AGE-RAGE-mediated pro-mmatation signaling pathway [J]. Phytomedicine, 2022, 105(10): 154372.
- [35] POIRIER M C. Human exposure monitoring, dosimetry, and cancer risk assessmentthe use of antisera specific for carcinogen-DNA adducts and carcinogen-modified DNA [J]. Drug Metab Rev, 1994, 26(1-2): 87-109.